

Полиморфизм гена *hOGG1* и предрасположенность к злокачественным новообразованиям у людей, подвергшихся длительному облучению с низкой мощностью дозы

М.А. Янишевская¹, Е.А. Блинова^{1,2}, Е.А. Шишкина^{1,2}, А.В. Аклеев^{1,2}

¹ Уральский научно-практический центр радиационной медицины
Федерального медико-биологического агентства России, Челябинск, Россия

² Челябинский государственный университет, Челябинск, Россия

*В проведенном ранее исследовании [1] мы показали повышенный риск развития злокачественных новообразований у носителей минорного аллеля rs1052133*G гена *hOGG1*, подвергшихся хроническому низкоинтенсивному радиационному воздействию на реке Тече (Южный Урал) в широком диапазоне доз (максимально до 3507 мГр на красный костный мозг) в результате деятельности производственного объединения «Маяк» в 1950-х годах. Целью настоящего исследования являлась оценка вклада радиационного фактора в риск развития злокачественных новообразований у лиц, подвергшихся хроническому облучению на реке Тече. Для этого нами был проведен анализ фоновой генетически обусловленного риска в генеральной популяции необлученных людей на основе мета-анализа данных мировой литературы, посвященных поиску ассоциации rs1052133 гена *hOGG1* с риском развития злокачественных новообразований. На последнем этапе результаты мета-анализа сопоставлены с данными по облученным людям. В результате исследования установлено, что необлученные и облученные носители аллеля rs1052133*G имели сопоставимый повышенный риск развития злокачественных новообразований, отношение шансов 1,20; 95% доверительный интервал [1,06–1,35], $p=0,01$ и отношение шансов 1,38; 95% доверительный интервал [1,05–1,83], $p=0,023$ соответственно.*

Ключевые слова: мета-анализ, фоновый уровень, генетически обусловленный риск, полиморфизм, *hOGG1*, rs1052133, Ser326Cys, злокачественные новообразования, ионизирующее излучение, Теча, Южный Урал.

Введение

В последние десятилетия в центре внимания исследователей находится вопрос индивидуальной предрасположенности к повышенному риску развития радиационно-индуцированных онкологических заболеваний у лиц, подвергшихся облучению.

Можно предполагать, что в условиях радиационного воздействия у лиц, имеющих генетическую предрасположенность к развитию рака будет зарегистрирована более высокая частота радиационно-индуцированных злокачественных новообразований (ЗНО), в отличие от лиц, не имеющих данной предрасположенности [2].

Современные исследования генетических факторов риска развития ЗНО сосредоточены на выявлении эффектов отдельных однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) и/или их сочетаний в генах-кандидатах, среди которых все чаще изучаются гены репарации ДНК из-за их решающей роли в поддержании целостности и стабильности генома [3–5].

Так, в недавно проведенном нами исследовании [1] хронически облучавшихся людей в результате многолетних сбросов жидких радиоактивных отходов в реку Течу [6] и радиационной аварии 1957 года [7] в диапазоне доз от нескольких десятков мГр до нескольких Гр было показано, что

носители минорного аллеля rs1052133*G, согласно доминантной модели наследования, имеют повышенный риск развития ЗНО. Значение отношения шансов у данных лиц составило 1,38, 95% ДИ [1,05–1,83], $p=0,02$.

Результаты проведенного исследования не противостоят ряду ранее опубликованных данных мировой литературы по поиску ассоциации rs1052133 с риском развития отдельных типов ЗНО [8–10], в которых также сообщается, что минорный аллель rs1052133*G снижает активность восстановления ДНК и связан с повышенным риском развития рака [11, 12].

Полиморфизм в гене *hOGG1* может влиять на индивидуальные различия в эффективности репарации повреждений, изменяя функциональные свойства ферментов, тем самым оказывая влияние на активность репарации 8-оксогуанина [13, 14]. Однонуклеотидная замена rs1052133 (Ser326Cys), представляющая трансверсию C→G в положении 1245, приводит к замене аминокислоты серина на цистеин в кодоне 326. В результате синтезируется вариант белка Ogg1, склонный к окислению и димеризации и не подвергающийся фосфорилированию по остатку Ser326, что изменяет его активность [15]. Кроме того, повреждения оснований типа 8-оксогуанина часто не распознаются ферментами репарации ДНК и, тем не менее, не блокируют синтез ДНК. Так как при синтезе ДНК напро-

Янишевская Мария Александровна

Уральский научно-практический центр радиационной медицины

Адрес для переписки: 454076, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, 68-А; E-mail: yanishevskaya@urcrm.ru

тив их происходит ошибочная вставка оснований, они являются потенциально мутагенными и канцерогенными.

Накопление повреждений ДНК, вызванных воздействием ионизирующего излучения (ИИ), связанное с пониженной ферментативной активностью белков репарации, может привести к возникновению мутаций и, следовательно, к индукции канцерогенеза [16].

ИИ обладает канцерогенным действием, а носительство рискованного аллеля/генотипа может модифицировать риск развития ЗНО у облученных лиц.

Для установления возможного модифицирующего влияния ИИ на риск развития ЗНО среди облученных лиц, было принято решение оценить фоновый уровень генетически обусловленного риска в генеральной популяции необлученных людей на основе мета-анализа данных мировой литературы, а полученные результаты сопоставить с данными по облученным лицам, полученными в нашем предыдущем исследовании.

Материалы и методы

Выбор данных для мета-анализа

Источниками информации служили доступные статьи, опубликованные в период с 2007 по 2020 год, в которых оценивался риск развития ЗНО у носителей различных аллелей/генотипов rs1052133 гена *hOGG1*, находящиеся

в базах данных NCBI, PubMed, Web of Science, SNPedia. Процесс поиска осуществлялся на русском и английском языках. В анализ включались оригинальные статьи, согласно рекомендациям по представлению систематических обзоров и мета-анализов – PRISMA [17], удовлетворяющие следующим критериям: 1) исследования «случай-контроль», сфокусированные на ассоциации между исследуемым полиморфным участком и предрасположенностью к ЗНО различных локализаций; 2) исследования, предоставляющие достаточно данных для оценки отношения шансов (ОШ) и 95% доверительных интервалов (95% ДИ); 3) обязательное наличие данных о распределении генотипов и аллелей в контрольной и основной группах.

Мы не рассматривали: обзорные статьи, статьи без первичных данных о генотипах, исследования только лиц с ЗНО и, если распределение генотипов контрольной и/или основной группы не соответствовало равновесию Харди-Вайнберга.

Из отобранных исследований извлекалась следующая информация: имя первого автора, год публикации статьи, страна, в которой проводились исследования, тип ЗНО, размер выборки исследуемых лиц в группе с ЗНО и в группе здорового контроля с определенным генотипом.

Блок-схема проведенного мета-анализа представлена на рисунке 1.

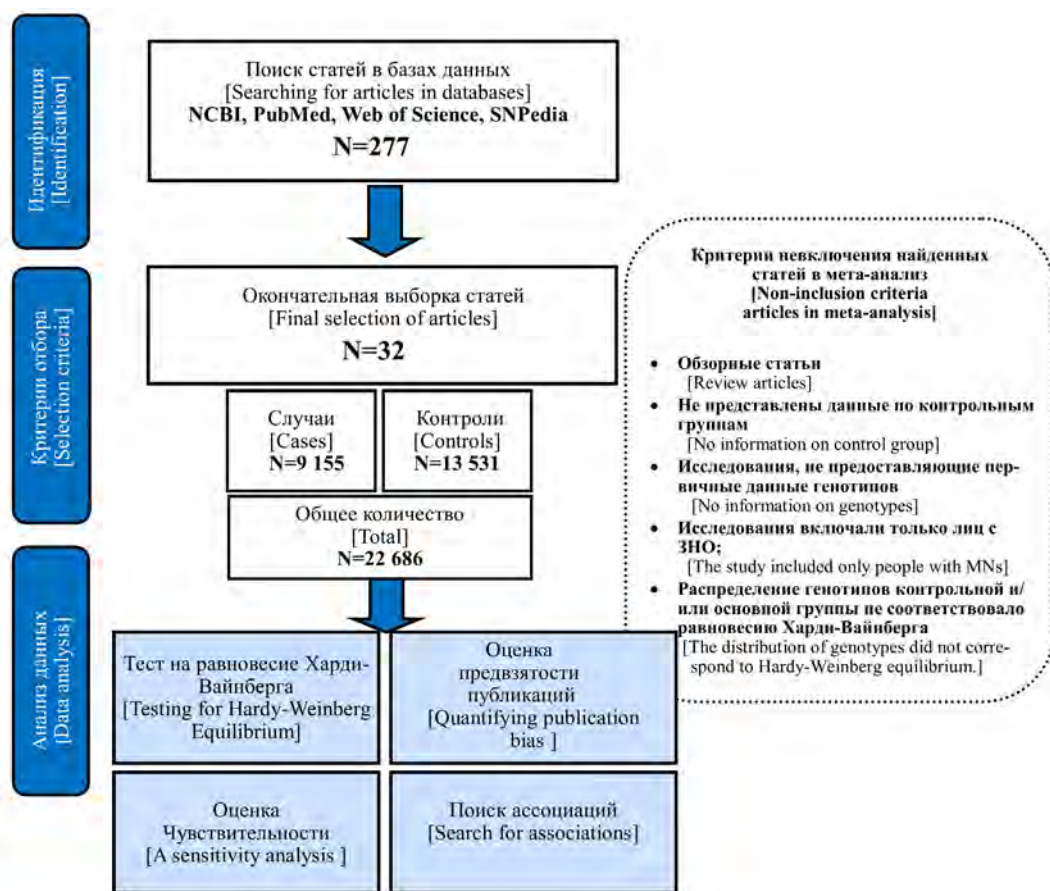


Рис. 1. Блок-схема проведенного мета-анализа
[Fig. 1. Flowchart of the meta-analysis]

Всего в результате поиска статей в базах данных было выявлено 227 потенциальных публикаций, из которых только 32 исследования подходили по заданным критериям. Характеристика исследований, включенных в мета-анализ, представлена в Приложении А.

В мета-анализ были включены в общей сложности 22 686 человек. В состав данной группы входили лица обоих полов, чуть менее половины из которых составляли представители стран Восточной Азии (Китай, Япония, Тайвань) – 49,89%, Европейских стран (Италия, Франция, Польша, Дания) – 20,10%, Южной Азии (Пакистан, Индия) – 11,07%, Среднего востока (Турция, Иран) – 2,75%, Центральной Азии (Туркменистан) – 1,97%, доля представителей стран латинской Америки составила – 7,32%, а доля представителей Африканских стран – 3,91%. Доля русских в данной выборке не превысила 2,99%. Данная группа имела широкий возрастной диапазон от 25 до 90 лет со средним возрастом, составляющим 59 лет. Количество человек

в группе «случай» составило 9 155 человек и 13 531 человек вошли в группу «контроля».

Подавляющее большинство лиц, включенных в мета-анализ, имели ЗНО органов пищеварительной системы – 43% (4250 человек). Реже встречались ЗНО органов мочевыделительной системы – 10% (1023 человек).

Среди 32 релевантных исследований в мета-анализе в группу «случай» были отобраны пациенты со следующими диагнозами: колоректальный рак (7 исследований), рак пищевода (3 исследования), рак поджелудочной железы (1 исследование), рак печени (1 исследование), гастроинтестинальные стромальные опухоли (1 исследование), рак легких (8 исследований), рак гортани (1 исследование), рак молочной железы (4 исследования), рак желчного пузыря (3 исследования), рак мочевого пузыря (2 исследования), рак почки (1 исследование). Структура заболеваемости ЗНО у лиц, включенных в мета-анализ, была схожей со структурой ЗНО у облученных жителей Уральского региона (рис. 2).

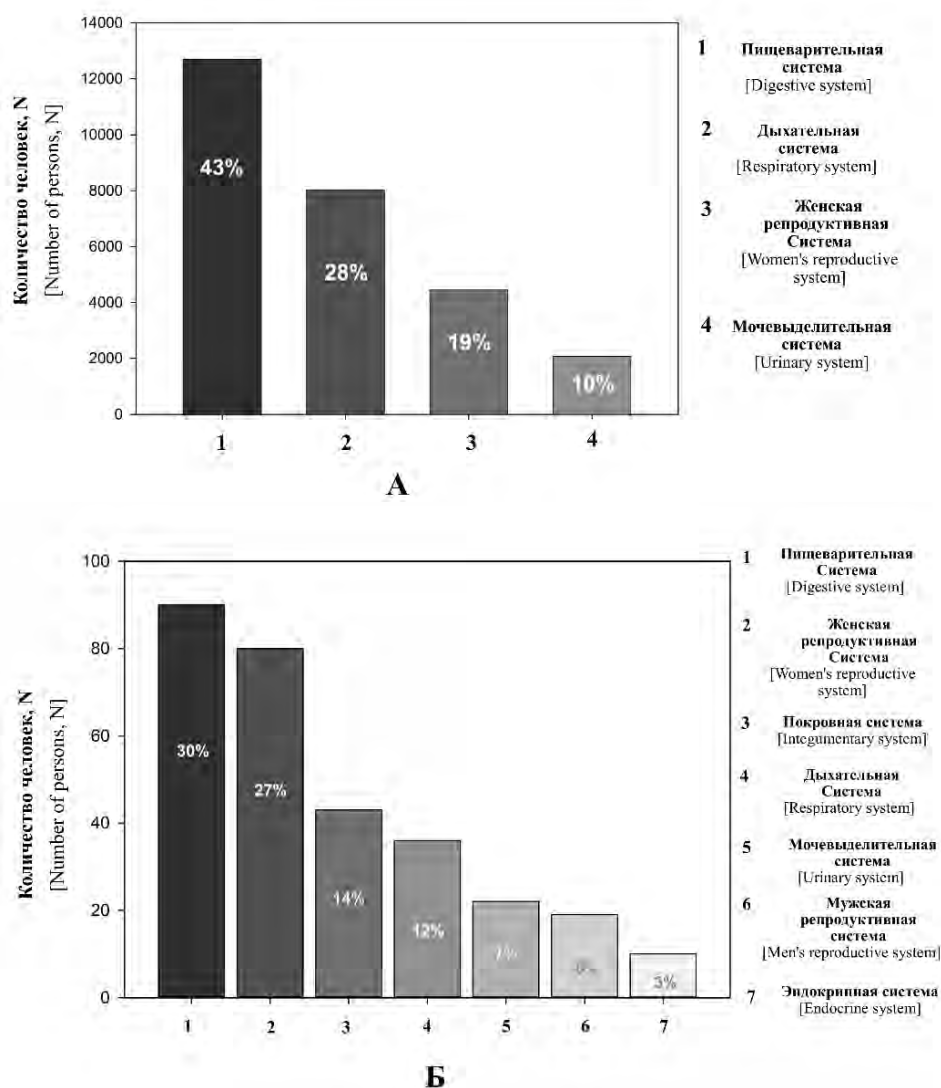


Рис.2. Структура ЗНО у лиц, включенных (А) в мета-анализ; (Б) структура ЗНО у облученных жителей Уральского региона [1]

[Fig. 2. Structure of MNs in the individuals included (A) in the meta-analysis; (B) exposed population of Urals region [1]]

Описание группы облученных лиц

Группа облученных [1] состояла из 888 людей, среди которых 300 человек имели подтвержденные случаи ЗНО различных локализаций в отдаленные сроки после облучения. Для них была обнаружена связь rs1052133 гена *hOGG1* с повышенным риском развития ЗНО. Структура ЗНО в группе облученных лиц [1] представлена на рисунке 2.

Облучение было хроническим, низкоинтенсивным со снижающейся со временем мощностью дозы. Из-за остеотропного ^{90}Sr дозы внутреннего облучения исследуемых были распределены крайне неравномерно по органам и дозы на красный костный мозг (ККМ) могли на порядок превышать дозы на внескелетные органы и ткани. В таблице 1 приведена информация по распределению накопленных доз в исследуемых группах.

Таблица 1

Дозовые характеристики исследуемых групп облученных лиц

[Table 1]

Dose characteristics of the studied groups of exposed individuals

Показатели [Parameters]	Облученные с ЗНО [Exposed with MNs] N=300	Облученные без ЗНО [Exposed without MNs] N=588	Объединенная группа [Joint group] N=888
Среднее значение и диапазон доз облучения ККМ, мГр [Mean value and range of RBM doses, mGy]	523,1 ± 33,89 (0,74 – 3507,1)*	592,83 ± 26,14 (0,70 – 3393,5)*	569,28 ± 20,77 (0,70 – 3507,1)*
Число и доля лиц с дозой облучения ККМ [Number and proportion of persons with RBM dose]			
<100 мГр [mGy]	98 (32,7%)	193 (32,8%)	291 (32,8%)
100 – 1000 мГр [mGy]	139 (46,3%)	259 (44,1%)	398 (44,8%)
>1000 мГр [mGy]	63 (21%)	136 (23,1%)	199 (22,4%)

* Среднее значение ± ошибка среднего (минимум – максимум) [Mean ± standard error of mean (minimum – maximum)].

Важно отметить, что исследуемые имели накопленные дозы облучения ККМ в диапазоне от 0,70 до 3507,07 мГр, а средняя доза облучения ККМ не превышала 570 мГр. Из таблицы 1 хорошо видно, что в исследованных группах распределение доз практически совпадало.

Облученное население Уральского региона так же, как и в данных для мета-анализа, не мононационально. Оно состоит из европеоидной группы (главным образом, русские) и монголоидной (главным образом, татары и башкиры). Подробная информация о половозрастном и этническом составе исследуемых групп представлена в публикации [1].

Статистический анализ

Мета-анализ проводился с использованием веб-инструмента MetaGenyo¹. Для проверки равновесия Харди-Вайнберга в исследуемых группах применялся тест χ^2 . Значение p рассчитывалось с поправкой Бонферрони. Неоднородность публикаций оценивали с использованием статистики I^2 и интерпретировались на основе исследования [18], где 25, 50 и 75% представляют собой низкую, умеренную и высокую степень неоднородности соответственно. При значении $I^2 \geq 50\%$ использовалась модель случайных эффектов (модель ДерСимониана и Лэрда).

Для исследуемой выборки лиц оценка влияния rs1052133 гена *hOGG1* на риск развития ЗНО проводилась при использовании расчёта объединенного коэффициента ОШ с 95% ДИ в рецессивной и доминантной генетических моделях. Для визуализации полученных результатов в генеральной популяции и у облученных людей использовалась диаграмма типа «лесной участок».

Для оценки надежности полученных результатов был проведен анализ чувствительности и предвзятости публикаций. Чувствительность анализировали путем последовательного исключения отдельных исследований. Предвзятость публикаций проверялась с помощью воронкообразного графика и теста линейной регрессии Эггера [19, 20]. Систематическая ошибка публикации считалась значимой при $p < 0,10$.

Результаты и обсуждение

Оценка ассоциации rs1052133 гена *hOGG1* с риском развития ЗНО различных локализаций на основе мета-анализа данных

В ходе проведенного мета-анализа была выявлена статистически значимая связь минорного аллеля rs1052133*G с повышенным риском развития злокачественных опухолей у необлученных людей (табл. 2).

Поскольку p -значение для I^2 теста в исследуемых моделях были менее 0,10, а значения I^2 находились в диапазоне от 70% до 79%, что свидетельствовало о наличии статистической неоднородности среди исследований, в мета-анализе была использована модель случайных эффектов. Была выявлена статистически значимая связь между минорным аллелем rs1052133*G и риском развития ЗНО для исследуемых моделей наследования. Для доминантной модели ОШ=1,20, 95% ДИ [1,06–1,35], $p=0,01$; для рецессивной модели наследования ОШ=1,34, 95% ДИ [1,11–1,62]; $p=0,01$.

¹ Доступно по ссылке [Available from]: <http://bioinfo.genyo.es/metagenyo/>

Таблица 2

Результаты ассоциации rs1052133 гена *hOGG1* с риском развития ЗНО различных локализаций на основе мета-анализа данных

[Table 2

Results of the association of rs1052133 of the *hOGG1* gene with the risk of developing MNs of various locations based on the meta-analysis]

Модель [Model]	Тест на гетерогенность [Test for heterogeneity]		Модель случайных эффектов [Random effects model]	
	I^2	p_1^*	ОШ [95% ДИ] [OR [95% CI]]	p_2^*
Рецессивная модель [Recessive model] G/G C/G-C/C	79%	< 0,01	1,34 [1,11–1,62]	0,01
Доминантная модель [Dominant model] C/C C/G-G/G	70%	< 0,01	1,20 [1,06–1,35]	0,01

* p_1 – значение p для I^2 статистики; p_2 – значение p для ОШ в модели случайных эффектов с поправкой Бонферрони [p_1 – value for I^2 statistics; p_2 – value for OR in random effects model with Bonferroni correction].

Анализ предвзятости
и чувствительности публикаций

Для полученных статистически значимых данных был проведен анализ чувствительности и предвзятости публикаций.

Оценка систематической ошибки публикаций на предмет асимметрии данных была выполнена путем визуальной оценки воронкообразного графика (рис. 3), а также с использованием теста линейной регрессии Эггера.

Обнаружена статистически значимая асимметрия для публикаций, относящихся к доминантной модели наследования ($p=0,003$). При этом не обнаружено каких-либо этнических отличий или разницы в локализациях ЗНО для выпадающих из «графика-воронки» и остальных публикаций. Это означает, что с большой долей вероятности имеются ошибки в публикациях. Для рецессивной модели вероятность ошибки публикаций не является статистически значимой.

Следует отметить, что публикации, выпадающие из «воронки» и представляющие потенциальную возможность

привнесения ошибки в мета-анализ, включают 16% от общего количества исследованных разными авторами человек.

Анализ чувствительности был проведен методом Leave-One-Out (кросс-валидация по отдельным объектам). Данный анализ повторяется каждый раз, исключая одно исследование, чтобы проверить, вносит ли какое-либо отдельное исследование наибольший вклад в общую статистику, чем остальные.

Проведенный анализ чувствительности не показал значимого влияния какого-либо отдельного исследования на ОШ. Результаты оставались стабильными как для доминантной, так и для рецессивной модели. На рисунке 4 показаны оценки ОШ за исключением каждого отдельного исследования в сравнении с оценкой на основе всех работ. Максимальное отклонение в рецессивной модели демонстрирует исключение из анализа работы Romanowicz et al. (2017) [45], однако оно не превышает 12%; в то же время, в доминантной модели максимальное отклонение наблюдается при исключении исследования Krupa et al. (2017) [35], которое также является незначительным – 5%.

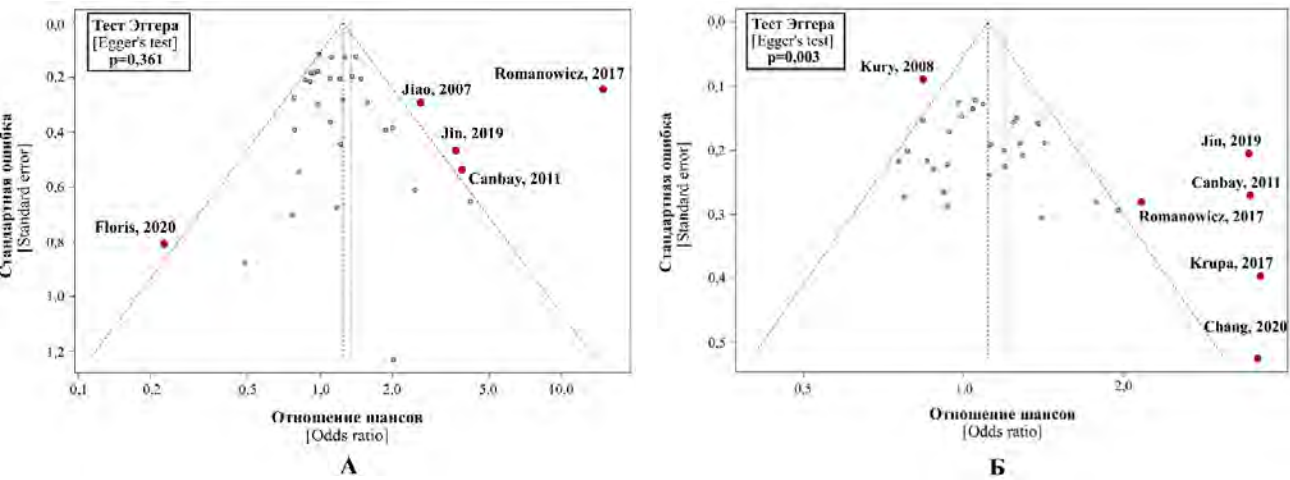


Рис. 3. Анализ графика воронки для выявления предвзятости публикации в рецессивной модели (А) и в доминантной модели (Б)

[Fig. 3. Funnel plot analysis to detect publication bias in the recessive model (A) and in the dominant model (B)]

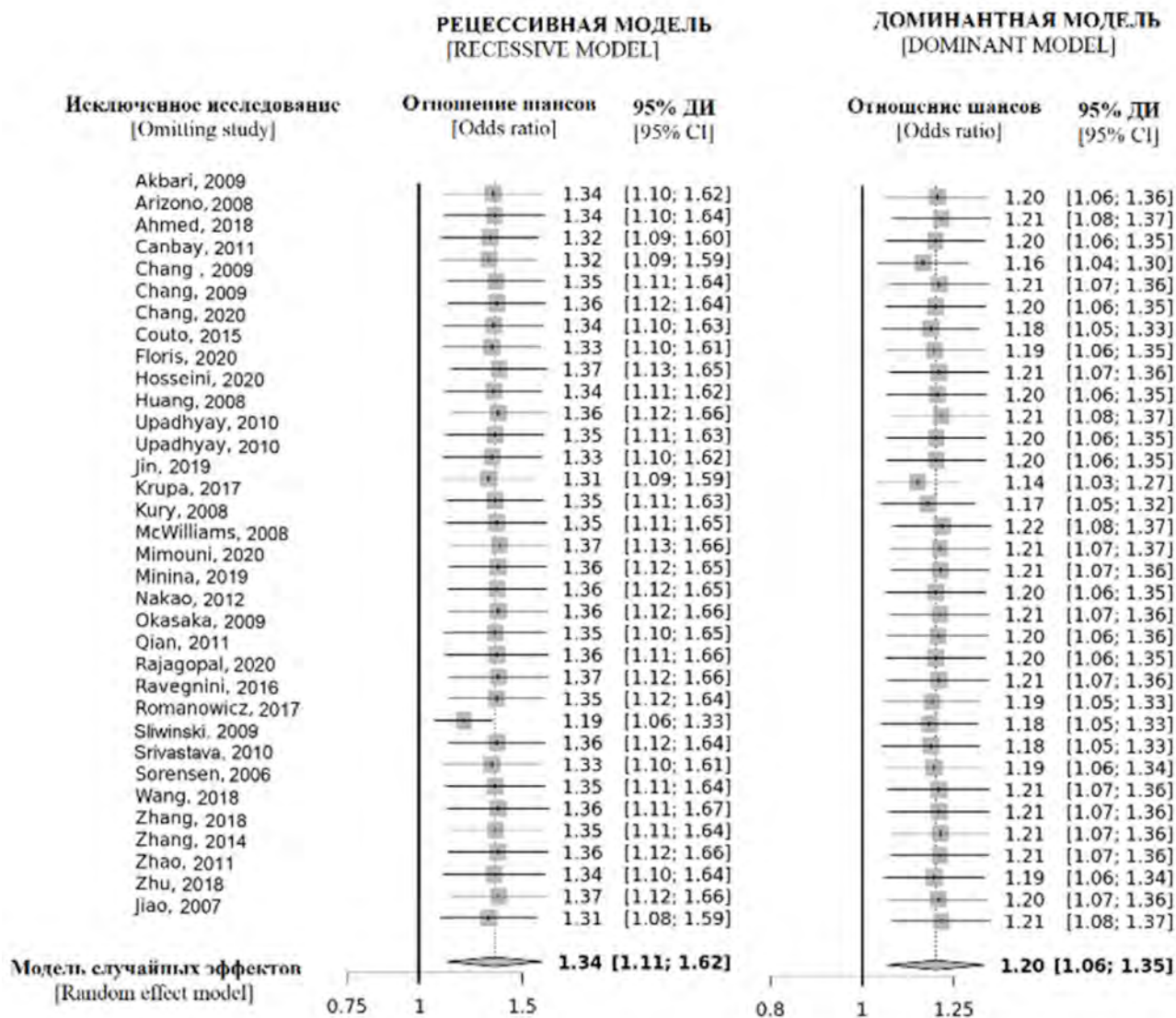


Рис.4. Анализ чувствительности обобщенных коэффициентов ОШ ассоциации между rs1052133 гена *hOGG1* с риском развития ЗНО. Ромбом обозначается оценка ОШ по всем публикациям

[Fig. 4. Sensitivity analysis of generalized OR coefficients for the association between rs1052133 of the *hOGG1* gene and the risk of developing MNs. The diamond represents the overall effect estimate of the meta-analysis]

Таким образом, результаты оценки ОШ, полученные как для доминантной, так и рецессивной модели наследования (табл. 2), мы рассматриваем как релевантные, характеризующие связь между минорным аллелем rs1052133*G и риском развития ЗНО в генеральной популяции.

*Сравнение ОШ для риска развития ЗНО в генеральной популяции и у хронически облученных носителей rs1052133*G*

В соответствии с доминантной моделью наследования было установлено, что риск развития ЗНО у облученных носителей минорного аллеля rs1052133*G был статистически значимо выше ОШ=1,38; 95% ДИ [1,05-3,83], $p=0,02$. Примем ОШ для риска развития ЗНО в генеральной популяции, полученное выше по данным мета-анализа, за ОШ, характерное для необлученных лиц.

На рисунок 5 представлен график «лесного участка», включающий как литературные данные, так и ОШ для облу-

ченных [1] в доминантной модели наследования. Красная пунктирная линия – ОШ, характерное для необлученных.

У облученных в доминантной модели наследования ОШ в среднем на 15% выше, чем в генеральной популяции. Из рисунка 5 видно, что существует перекрытие доверительных интервалов более чем на 30% у облученных лиц и людей, включенных в мета-анализ, что указывает на отсутствие статистически значимых отличий между рисками развития ЗНО у хронически облученных людей в накопленных дозах на ККМ, не превышающих 3507 мГр и необлученных людей. При этом 95% ДИ у облученных почти в 3 раза шире такового для необлученных. Это может быть как результатом малой статистики, так и большей индивидуальной вариабельности в ответ на воздействие хронического низкоинтенсивного ионизирующего излучения. Для уточнения этого вопроса требуются дальнейшие исследования.

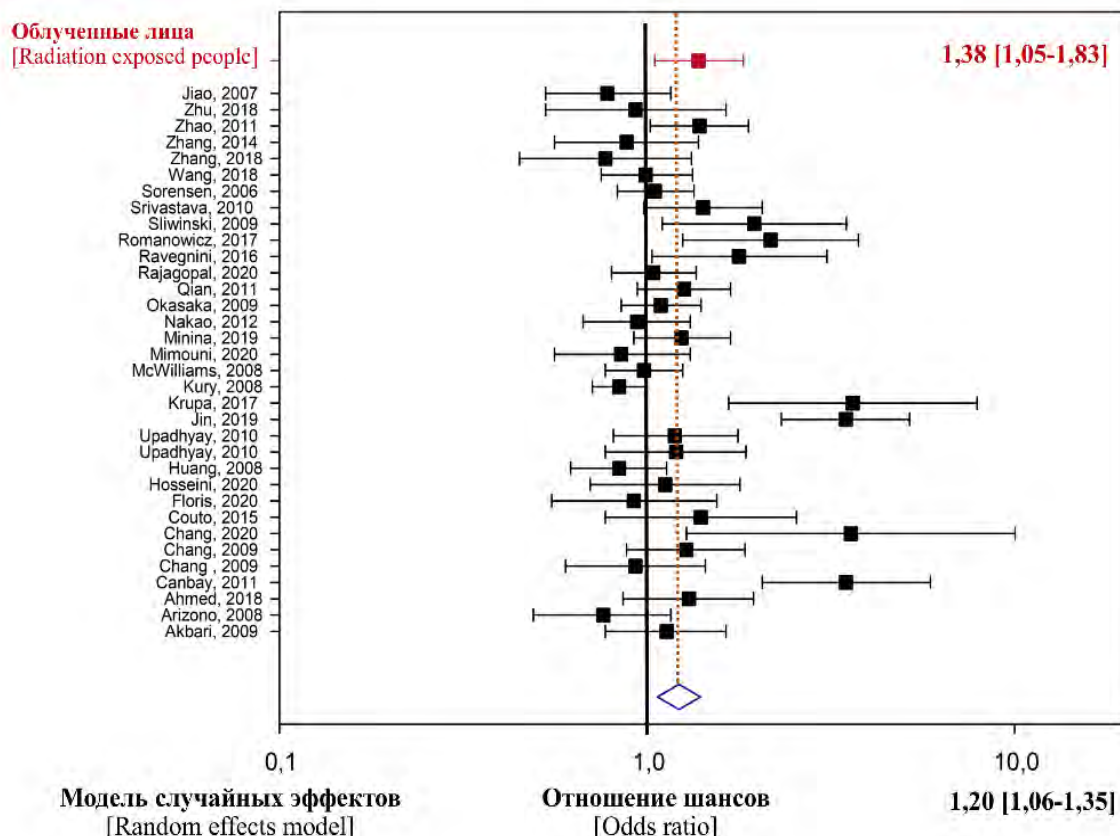


Рис. 5. График «лесного участка», построенный по данным мета-анализа по поиску ассоциации rs1052133 гена *hOGG1* с риском развития ЗНО в доминантной модели наследования

Обозначения: ось абсцисс (логарифмическая) – lgOR; lgOR=1,0 – линия нулевого эффекта; точки в виде квадратов – значения lgOR для каждого отдельного исследования в мета-анализе; горизонтальные «усы» – десятичные логарифмы 95% ДИ; ромбом обозначается обобщенная оценка эффекта – 95% ДИ в мета-анализе с поправками на случайные эффекты

[Fig. 5. Graph of a «Forest plot» based on data meta-analysis to search for the association of rs1052133 of the *hOGG1* gene with the risk of developing MNs in the dominant model]

Designations: abscissa axis (logarithmic) – lgOR; logOR=1.0 – line of zero effect; dots in the form of squares – logOR values for each individual study in the meta-analysis; horizontal «whiskers» – decimal logarithms of 95% CI; The diamond denotes the pooled effect estimate – 95% CI in meta-analysis adjusted for random effects

Заключение

На основе проведенного мета-анализа по поиску ассоциации rs1052133 гена *hOGG1* с заболеваемостью ЗНО был оценен фоновый уровень риска у необлученных людей. Нами были найдены и обобщены все доступные релевантные исследования, опубликованные в период с 2007 по 2020 гг., посвященные оценке риска развития ЗНО в генеральной совокупности необлученных людей.

Проведенный мета-анализ, включающий 9155 «случаев» и 13531 «контролей» из 32 оригинальных исследований, показал, что аллель rs1052133*G является фактором повышенного риска развития ЗНО. В доминантной модели наследования отношения шансов у облученных – в раннее проведенном нами исследовании и необлученных – по результатам мета-анализа оказались близкими по величине и статистически значимых отличий между облученными и необлученными не обнаружено. Важно подчеркнуть, что средние дозы облучения ККМ у лиц когорты реки Течи составили порядка 570 мГр (0,70 – 3507,07 мГр).

Отсутствие статистически значимых различий в значении риска между облученными и необлученными людьми, вероятно, связано с тем, что при хроническом воздействии радиации с низкой мощностью на первый план выходят именно генетически детерминированные особенности организма, в отличие от острого радиационного воздействия с высокой мощностью дозы облучения.

Таким образом, по результатам данного исследования можно сделать вывод о возможности использования rs1052133 гена *hOGG1* в качестве биологического предиктора ЗНО как у облученных, так и у необлученных людей. Исследование также показало, что определяющими факторами риска ЗНО при хроническом облучении человека в широком диапазоне доз с низкой мощностью являются преимущественно индивидуальные особенности организма человека, природу которых предстоит исследовать. Принимая во внимание данные литературы [21, 22], определенное значение может иметь участие гена *hOGG1* в распознавании и репарации первичных радиационных повреждений ядерной ДНК по типу 8-оксигуанина, которые являются потенциально канцерогенными.

Сведения о личном вкладе авторов в работу над статьей

Янишевская М.А. – разработка дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация полученных результатов, написание текста статьи.

Блинова Е.А. – разработка дизайна исследования, редактирование текста статьи.

Шишкина Е.А. – статистическая обработка и интерпретация полученных данных, редактирование текста статьи.

Аклеев А.В. – научное руководство, редактирование текста статьи, интерпретация полученных данных, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи.

Благодарности

Авторы выражают благодарность анонимным рецензентам за проделанную работу.

Информация о конфликте интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об источнике финансирования

Финансирование работы осуществлялось в рамках федеральной целевой программы «Обеспечение ядерной и радиационной безопасности на 2016-2020 годы и на период до 2030 года».

Литература

- Янишевская М.А., Блинова Е.А., Кореченкова А.В., Аклев А.В. Анализ связи полиморфного локуса rs1052133 гена *OGG1* с риском развития злокачественных новообразований у людей, подвергшихся радиационному воздействию // Бюллетень Радиация и риск. 2023. Т. 32, № 3. С. 97–108.
- Chakraborty R., Sankaranarayanan K. Cancer predisposition, radiosensitivity and the risk of radiation-induced cancers. II. A Mendelian single-locus model of cancer predisposition and radiosensitivity for predicting cancer risks in populations // Radiation research. 1995. Vol. 143. P. 293–301.
- Yin J., Vogel U., Ma Y. et al. The DNA repair gene XRCC1 and genetic susceptibility of lung cancer in a northeastern Chinese population // Lung cancer (Amsterdam, Netherlands). 2007. Vol. 56. P. 153–160. DOI: 10.1016/j.lungcan.2006.12.012.
- Yen C.Y., Liu S.Y., Chen C.H. et al. Combinational polymorphisms of four DNA repair genes XRCC1, XRCC2, XRCC3, and XRCC4 and their association with oral cancer in Taiwan // Journal of Oral Pathology and Medicine. 2008. Vol. 37. P. 271–277.
- Xue X., Yin Z., Lu Y. et al. The joint effect of hOGG1, APE1, and ADPRT polymorphisms and cooking oil fumes on the risk of lung adenocarcinoma in Chinese non-smoking females // PloS One. 2013. Vol. 8. P. e71157.
- Дегтева М.О., Шагина Н.Б., Воробьева М.И., Толстых Е.И. Современное представление о радиоактивном загрязнении реки Теча в 1949 – 1956 гг. // Радиационная биология. Радиозология. 2016. Т. 56, № 5. С. 523–534.
- Силкин С.С., Крестнина Л.Ю., Старцев В.Н., Аклев А.В. Уральская когорта аварийно-облученного населения // Медицина экстремальных ситуаций. 2019. Т. 21, № 3. С. 393–402.
- Kabzinski J., Walczak A., Dzik A. et al. Impact of the Ser326Cys polymorphism of the OGG1 gene on the level of oxidative DNA damage in patients with colorectal cancer // Polski Przegląd Chirurgiczny. 2018. Vol. 90, No 2. P. 13–15. DOI: 10.5604/01.3001.0011.7486.
- Hatt L., Loft S., Risom L. et al. OGG1 expression and OGG1 Ser326Cys polymorphism and risk of lung cancer in a prospective study // Mutation Research. 2008. Vol. 639, No 1–2. P. 45–54. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2007.11.002.
- Alanazi M., Pathan A.A.K., Shaik J.P. et al. The hOGG1 Ser326Cys Gene Polymorphism and Breast Cancer Risk in Saudi Population // Pathology and Oncology Research. 2017. Vol. 23, No 3. P. 525–535. DOI: 10.1007/s12253-016-0146-6.
- Weiss J.M., Goode E.L., Ladiges W.C., Ulrich C.M. Polymorphic variation in hOGG1 and risk of cancer: a review of the functional and epidemiologic literature // Molecular Carcinogenesis. 2005. Vol. 42, No 3. P. 127–141. DOI: 10.1002/mc.20067.
- Kohno T., Shinmura K., Tosaka M. et al. Genetic polymorphisms and alternative splicing of the hOGG1 gene, that is involved in the repair of 8-hydroxyguanine in damaged DNA // Oncogene. 1998. Vol. 16, No 25. P. 3219–3225. DOI: 10.1038/sj.onc.1201872.
- Lunn R.M., Langlois R.G., Hsieh L.L. et al. XRCC1 polymorphisms: Effects on aflatoxin B1-DNA adducts and glycoprotein A variant frequency // Cancer Research. 1999. Vol. 59, No 11. P. 2557–2561.
- Park Y.J., Choi E.Y., Choi J.Y. et al. Genetic changes of hOGG1 and the activity of oh8Gua glycosylase in colon cancer // European Journal of Cancer. 2001. Vol. 37, No 3. P. 340–346. DOI: 10.1016/s0959-8049(00)00388-9.
- Ендуткин А.В., Жарков Д.О. GO-система: путь репарации ДНК для борьбы с окислительными повреждениями // Молекулярная биология. 2021. Т. 55, № 2. С. 223–242.
- Yuan S.S., Hou M.F., Hsieh Y.C. et al. Role of MRE11 in cell proliferation, tumor invasion, and DNA repair in breast cancer // Journal of the National Cancer Institute. 2012. Vol. 104, No 19. P. 1485–1502. DOI: 10.1093/jnci/djs355.
- Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G. The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement // Open Medicine Journal. 2009. Vol. 3, No 3. P. 123–130. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2009.06.005.
- Higgins J.P.T., Altman, D.G., Gotzsche P.C. et al. Cochrane Bias Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials // British Medical Journal. 2011. Vol. 18, No 343. P. (7829):d5928. DOI: 10.1136/bmj.d5928.
- Egger M., Davey Smith G., Schneider M., Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test // British Medical Journal. 1997. Vol. 315, No 7109. P. 629–634. DOI: 10.1136/bmj.315.7109.629.
- Stuck A.E., Rubenstein L.Z., Wieland D. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. Asymmetry detected in funnel plot was probably due to true heterogeneity // British Medical Journal. 1998. Vol. 316, No 7129. P. 469–471. DOI: 10.1136/bmj.316.7129.469.
- Klaunig J.E., Kamendulis L.M., Hocevar B.A. Oxidative stress and oxidative damage in carcinogenesis // Toxicologic Pathology. 2010. Vol. 38, No 1. P. 96–109. DOI: 10.1177/0192623309356453.
- Cooke M.S., Evans M.D., Dizdaroglu M., Lunec J. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease // FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology. 2003. Vol. 17, No 10. P. 1195–1214. DOI: 10.1096/fj.02-0752rev.
- Akbari M.R., Malekzadeh R., Shakeri R. et al. Candidate gene association study of esophageal squamous cell carcinoma in a high-risk region in Iran // Cancer Research. 2009. Vol. 69, No 20. P. 7994–8000. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-1149.
- Arizono K., Osada Y., Kuroda Y. DNA repair gene *hOGG1* codon 326 and *XRCC1* codon 399 polymorphisms and bladder cancer risk in a Japanese population // Japanese Journal of Clinical Oncology. 2008. Vol. 38, No 3. P. 186–191. DOI: 10.1093/jjco/hym176.

25. Ahmed T., Nawaz S., Noreen R. et al. A 3' untranslated region polymorphism rs2304277 in the DNA repair pathway gene *OGG1* is a novel risk modulator for urothelial bladder carcinoma // *Annals of Human Genetics*. 2018. Vol. 82, No 2. P. 74–87. DOI: 10.1111/ahg.12225.
26. Canbay E., Cakmakoglu B., Zeybek U. et al. Association of *APE1* and *hOGG1* polymorphisms with colorectal cancer risk in a Turkish population // *Current Medical Research and Opinion*. 2011. Vol. 27, No 7. P. 1295–1302. DOI: 10.1185/03007995.2011.573544.
27. Chang J.S., Wrensch M.R., Hansen H.M. et al. Base excision repair genes and risk of lung cancer among San Francisco Bay Area Latinos and African-Americans // *Carcinogenesis*. 2009. Vol. 30, No 1. P. 78–87. DOI: 10.1093/carcin/bgn261.
28. Chang W.S., Shen T.C., Liao J.M. et al. Significant Contribution of DNA Repair Human 8-Oxoguanine DNA N-Glycosylase 1 Genotypes to Renal Cell Carcinoma // *Oncotargets and Therapy*. 2020. No 13. P. 1583–1591. DOI: 10.2147/OTT.S231733.
29. Couto P.G., Bastos-Rodrigues L., Carneiro J.G. et al. DNA Base-Excision Repair Genes *OGG1* and *NTH1* in Brazilian Lung Cancer Patients // *Molecular Diagnosis and Therapy*. 2015. Vol. 19, No 6. P. 389–395. DOI: 10.1007/s40291-015-0164-1.
30. Floris M., Sanna D., Castiglia P. et al. *MTHFR*, *XRCC1* and *OGG1* genetic polymorphisms in breast cancer: a case-control study in a population from North Sardinia // *BMC Cancer*. 2020. Vol. 20, No 1. P. 234. DOI: 10.1186/s12885-020-06749-w.
31. Hosseini S.M., Mohammadiasl J., Talaiezhadeh A. et al. Influence of Two DNA Repair Pathway Polymorphisms in Colorectal Cancer Risk in Southwest Iran // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2020. Vol. 21, No 7. P. 1919–1924. DOI: 10.31557/APJCP.2020.21.7.1919.
32. Huang W.Y., Gao Y.T., Rashid A. et al. Selected base excision repair gene polymorphisms and susceptibility to biliary tract cancer and biliary stones: a population-based case-control study in China // *Carcinogenesis*. 2008. Vol. 29, No 1. P. 100–105. DOI: 10.1093/carcin/bgm247.
33. Upadhyay R., Malik M.A., Zargar S.A., Mittal B. *OGG1* Ser326Cys polymorphism and susceptibility to esophageal cancer in low and high at-risk populations of northern India // *Journal of Gastrointestinal Cancer*. 2010. Vol. 41, No 2. P. 110–115. DOI: 10.1007/s12029-009-9124-5.
34. Jin D., Zhang M., Hua H. Impact of polymorphisms in DNA repair genes *XPD*, *hOGG1* and *XRCC4* on colorectal cancer risk in a Chinese Han Population // *Bioscience Reports*. 2019. Vol. 39, No 1. P. BSR20181074. DOI: 10.1042/BSR20181074.
35. Krupa R., Czarny P., Wigner P. et al. The Relationship Between Single-Nucleotide Polymorphisms, the Expression of DNA Damage Response Genes, and Hepatocellular Carcinoma in a Polish Population // *DNA and Cell Biology*. 2017. Vol. 36, No 8. P. 693–708. DOI: 10.1089/dna.2017.3664.
36. Kury S., Buecher B., Robiou-du-Pont S. et al. Low-penetrance alleles predisposing to sporadic colorectal cancers: a French case-controlled genetic association study // *BMC Cancer*. 2008. Vol. 7, No 8. P. 326. DOI: 10.1186/1471-2407-8-326.
37. McWilliams R.R., Bamlet W.R., Cunningham J.M. et al. Polymorphisms in DNA repair genes, smoking, and pancreatic adenocarcinoma risk // *Cancer Research*. 2008. Vol. 68, No 12. P. 4928–4935. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-5539.
38. Mimouni A., Rouleau E., Saulnier P. et al. Association of TERT, *OGG1*, and *CHRNA5* Polymorphisms and the Predisposition to Lung Cancer in Eastern Algeria // *Pulmonary Medicine*. 2020. P. 1–12. DOI: 10.1155/2020/7649038.
39. Minina V.I., Bakanova M.L., Soboleva O.A. et al. Polymorphisms in DNA repair genes in lung cancer patients living in a coal-mining region // *European Journal of Cancer Prevention*. 2019. Vol. 28, No 6. P. 522–528. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000504.
40. Nakao M., Hosono S., Ito H. et al. Selected polymorphisms of base excision repair genes and pancreatic cancer risk in Japanese // *Journal of Epidemiology*. 2012. Vol. 22, No 6. P. 477–483. DOI: 10.2188/jea.JE20120010.
41. Okasaka T., Matsuo K., Suzuki T. et al. *hOGG1* Ser326Cys polymorphism and risk of lung cancer by histological type // *Journal of Human Genetics*. 2009. Vol. 54, No 12. P. 739–745. DOI: 10.1038/jhg.2009.108.
42. Qian B., Zhang H., Zhang L. et al. Association of genetic polymorphisms in DNA repair pathway genes with non-small cell lung cancer risk // *Lung Cancer*. 2011. Vol. 73, No 2. P. 138–146. DOI: 10.1016/j.lungcan.2010.11.018.
43. Rajagopal T., Seshachalam A., Rathnam K.K. et al. DNA repair genes *hOGG1*, *XRCC1* and *ERCC2* polymorphisms and their molecular mapping in breast cancer patients from India // *Molecular Biology Reports*. 2020. Vol. 47, No 7. P. 5081–5090. DOI: 10.1007/s11033-020-05577-2.
44. Ravegnini G., Nannini M., Simeon V. et al. Polymorphisms in DNA repair genes in gastrointestinal stromal tumours: susceptibility and correlation with tumour characteristics and clinical outcome // *Tumor Biology*. 2016. Vol. 37, No 10. P. 13413–13423. DOI: 10.1007/s13277-016-5276-7.
45. Romanowicz H., Pyziak L., Jablonski F. et al. Analysis of DNA Repair Genes Polymorphisms in Breast Cancer // *Pathology and oncology research*. 2017. No 1. P. 117–123. DOI: 10.1007/s12253-016-0110-5.
46. Sliwinski T., Krupa R., Wisniewska-Jarosinska M. et al. Common polymorphisms in the *XPD* and *hOGG1* genes are not associated with the risk of colorectal cancer in a Polish population // *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*. 2009. Vol. 218, No 3. P. 185–191.
47. Srivastava K., Srivastava A., Mittal B. Polymorphisms in *ERCC2*, *MSH2*, and *OGG1* DNA repair genes and gallbladder cancer risk in a population of Northern India // *Cancer*. 2010. Vol. 116, No 13. P. 3160–3169. DOI: 10.1002/cncr.25063.
48. Sorensen M., Raaschou-Nielsen O., Hansen R.D. et al. Interactions between the *OGG1* Ser326Cys polymorphism and intake of fruit and vegetables in relation to lung cancer // *Free Radical Research*. 2006. Vol. 40, No 8. P. 885–891. DOI: 10.1080/10715760600733129.
49. Wang T., Wang H., Yang S. et al. Association of *APE1* and *OGG1* gene polymorphisms with breast cancer risk among Han women in the Gansu Province of China // *BMC Medical Genetics*. 2018. Vol. 19, No 1. P. 67. DOI: 10.1186/s12881-018-0578-9.
50. Zhang Q., Zheng X., Li X. et al. The polymorphisms of miRNA-binding site in *MLH3* and *ERCC1* were linked to the risk of colorectal cancer in a case-control study // *Cancer Medicine*. 2018. Vol. 7, No 4. P. 1264–1274. DOI: 10.1002/cam4.1319.
51. Zhang S.H., Wang L.A., Li Z. et al. *APE1* polymorphisms are associated with colorectal cancer susceptibility in Chinese Hans // *World Journal of Gastroenterology*. 2014. Vol. 20, No 26. P. 8700–8708. DOI: 10.3748/wjg.v20.i26.8700.
52. Zhao H., Qin C., Yan F. et al. *hOGG1* Ser326Cys polymorphism and renal cell carcinoma risk in a Chinese population // *DNA and Cell Biology*. 2011. Vol. 30, No 5. P. 317–321. DOI: 10.1089/dna.2010.1135.
53. Zhu Y., Guo L., Wang S. et al. Association of Smoking and *XPG*, *CYP1A1*, *OGG1*, *ERCC5*, *ERCC1*, *MMP2*, and *MMP9* Gene Polymorphisms with the early detection and occurrence of Laryngeal Squamous Carcinoma // *International Journal of Cancer*. 2018. Vol. 9, No 6. P. 968–977. DOI: 10.7150/ijca.22841.
54. Jiao X., Huang J., Wu S. et al. *hOGG1* Ser326Cys polymorphism and susceptibility to gallbladder cancer in a Chinese population // *International Journal of Cancer*. 2007. Vol. 121, No 3. P. 501–505. DOI: 10.1002/ijc.22748.

Поступила: 01.02.2024

Янишевская Мария Александровна – младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной радиобиологии Уральского научно-практического центра радиационной медицины Федерального медико-биологического агентства России. **Адрес для переписки:** 454076, Россия, Челябинск, ул. Воровского, 68-А; E-mail: yanishevskaya@urcrm.ru
ORCID: 0000-0002-2649-5123

Блинова Евгения Андреевна – кандидат биологических наук, заведующая лабораторией молекулярно-клеточной радиобиологии Уральского научно-практического центра радиационной медицины Федерального медико-биологического агентства России; доцент кафедры радиационной биологии Челябинского государственного университета, Челябинск, Россия
ORCID: 0000-0002-2567-7945

Шишкина Елена Анатольевна – доктор биологических наук, заведующая биофизической лабораторией Уральского научно-практического центра радиационной медицины Федерального медико-биологического агентства России; доцент кафедры радиационной биологии Челябинского государственного университета, Челябинск, Россия
ORCID: 0000-0003-4464-0889

Аклеев Александр Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, директор Уральского научно-практического центра радиационной медицины Федерального медико-биологического агентства России; заведующий кафедрой радиационной биологии Челябинского государственного университета, Челябинск, Россия
ORCID: 0000-0003-2583-5808

Для цитирования: Янишевская М.А., Блинова Е.А., Шишкина Е.А., Аклеев А.В. Полиморфизм гена *hOGG1* и предрасположенность к злокачественным новообразованиям у людей, подвергшихся длительному облучению с низкой мощностью дозы // Радиационная гигиена. 2024. Т. 17, № 4. С. 55–67. DOI: 10.21514/1998-426X-2024-17-4-55-67

Polymorphism of *hOGG1* gene and susceptibility to malignant neoplasms in people affected by long-term low dose rate exposure

Mariya A. Yanishevskaya¹, Evgenia A. Blinova^{1,2}, Elena A. Shishkina^{1,2}, Alexander V. Akleyev^{1,2}

¹ Urals research Center for Radiation Medicine, Federal Medical-Biological Agency, Chelyabinsk, Russia

² Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia

*In the previous study [1], we showed an increased risk of malignant neoplasms in carriers of the minor allele rs1052133*G of the hOGG1 gene who were affected by chronic radiation exposure at a wide range of doses (up to 3,507 mGy to the red bone marrow) at the Techa River (Southern Urals) contaminated due to the activities of the Mayak Production Association in the 1950s. The objective of the present study was to assess the contribution of radiation factor to the risk of malignant neoplasms development in persons chronically exposed at the Techa River. For this purpose, we analyzed the background level of genetically determined risk in the general population of unexposed people on the basis of meta-analysis of the world literature data on the search for the association of rs1052133 of the hOGG1 gene with the risk of malignant neoplasms development. At the final stage, the results of the meta-analysis were compared with data on exposed people. The study found that unexposed and exposed carriers of the rs1052133*G allele had a comparable increased risk of developing malignant neoplasms, odds ratio 1.20; 95% confidence interval [1.06–1.35], $p=0.01$ and odds ratio =1.38; 95% confidence interval [1.05–1.83], $p=0.023$, respectively.*

Key words: meta-analysis, background level, genetically determined risk, polymorphisms, *hOGG1*, rs1052133, Ser326Cys, malignant neoplasms, ionizing radiation, the Techa River, Southern Urals.

Authors' personal contribution

Yanishevskaya M.A. – development of research design. Collection, analysis and interpretation of the results obtained, writing the text of the article.

Blinova E.A. – development of research design, article editing. Shishkina E.A. – statistical processing and interpretation of the data obtained, editing the text of the article.

Akleyev A.V. – scientific supervision, article editing, interpretation of the results obtained, final approval of the published version of the research.

Acknowledgments

The authors are grateful to anonymous reviewers for their work.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Sources of funding

The work was carried out with the financial support of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, within

Mariya A. Yanishevskaya

Urals Research Center for Radiation Medicine

Address for correspondence: Vorovsky Str., 68a, Chelyabinsk, 454076, Russia; E-mail: yanishevskaya@urcrm.ru

the framework of the Federal target program “Ensuring nuclear and radiation safety for 2016-2020 and for the period up to 2030”.

References

1. Yanishevskaya MA, Blinova EA, Korechenkova AV, Akleyev AV. Association of the rs1052133 polymorphism of the *OGG1* gene with the risk of malignant neoplasms development in people in people exposed to radiation exposure. *Byulleten Radiatsiya i risk = Bulletin Radiation and Risk*. 2023;32(3): 97–108. (In Russian).
2. Chakraborty R, Sankaranarayanan K. Cancer predisposition, radiosensitivity and the risk of radiation-induced cancers. II. A Mendelian single-locus model of cancer predisposition and radiosensitivity for predicting cancer risks in populations. *Radiation research*. 1995;143(3): 293–301.
3. Yin J, Vogel U, Ma Y, Qi R, Sun Z, Wang H. The DNA repair gene *XRCC1* and genetic susceptibility of lung cancer in a northeastern Chinese population. *Lung Cancer*. 2007;56(2): 153–160.
4. Yen CY, Liu SY, Chen CH, Tseng HF, Chuang LY, Yang CH, et al. Combinational polymorphisms of four DNA repair genes *XRCC1*, *XRCC2*, *XRCC3*, and *XRCC4* and their association with oral cancer in Taiwan. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. 2008;37(5): 271–277. DOI: 10.1111/j.1600-0714.2007.00608.x.
5. Xue X, Yin Z, Lu Y, Zhang H, Yan Y, Zhao Y, et al. The joint effect of *hOGG1*, *APE1*, and *ADPRT* polymorphisms and cooking oil fumes on the risk of lung adenocarcinoma in Chinese non-smoking females. *PLoS One*. 2013;8(8): e71157. DOI: 10.1371/journal.pone.0071157.
6. Degteva MO, Shagina NB, Shishkina EA, Tolstykh EI. Current status of the radioactive contamination of the Tcha river in 1949-1956. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya = Radiation biology. Radioekology*. 2016;56(5): 523–534. (In Russian).
7. Silkin SS, Krestinina LY, Startsev VN, Akleev AV. Ural cohort of emergency-irradiated population. *Meditina ekstremal'nykh situatsiy = Medicine of Extreme Situations*. 2019;21(3): 393–402. (In Russian).
8. Kabzinski J, Walczak A, Dziki A, Mik M, Majsterek I. Impact of the Ser326Cys polymorphism of the *OGG1* gene on the level of oxidative DNA damage in patients with colorectal cancer. *Polski Przegląd Chirurgiczny*. 2018;90(2): 13–15. DOI: 10.5604/01.3001.0011.7486.
9. Hatt L, Loft S, Risom L, Moller P, Sorensen M, Raaschou-Nielsen O. *OGG1* expression and *OGG1* Ser326Cys polymorphism and risk of lung cancer in a prospective study. *Mutation Research*. 2008;639(1-2): 45–54. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2007.11.002.
10. Alanazi M, Pathan AAK, Shaik JP, Alhadheq A, Khan Z, Khan W, et al. The *hOGG1* Ser326Cys gene polymorphism and breast cancer risk in Saudi population. *Pathology and Oncology Research*. 2017;23(3): 525–535. DOI: 10.1007/s12253-016-0146-6.
11. Weiss JM, Goode EL, Ladiges WC, Ulrich CM. Polymorphic variation in *hOGG1* and risk of cancer: a review of the functional and epidemiologic literature. *Molecular carcinogenesis*. 2005;42(3): 127–141. DOI: 10.1002/mc.20067.
12. Kohno T, Shinmura K, Tosaka M, Tani M, Kim SR, Sugimura H, et al. Genetic polymorphisms and alternative splicing of the *hOGG1* gene, that is involved in the repair of 8-hydroxyguanine in damaged DNA. *Oncogene*. 1998;16: 3219–3225. DOI: 10.1038/sj.onc.1201872.
13. Lunn RM, Langlois RG, Hsieh LL, Thompson CL, Bell DA. *XRCC1* polymorphisms: Effects on aflatoxin B1-DNA adducts and glycoprotein A variant frequency. *Cancer Research*. 1999;59: 2557–2561.
14. Park YJ, Choi EY, Choi JY, Park JG, You HJ, Chung MH. Genetic changes of *hOGG1* and the activity of *oh8Gua* glycosylase in colon cancer. *European journal of cancer*. 2001;37(3): 340–346. DOI: 10.1016/s0959-8049(00)00388-9.
15. Endutkin AV, Zharkov DO. GO System, a DNA repair pathway to cope with oxidative damage. *Molekulyarnaya biologiya = Molecular Biology*. 2021;55(2): 223–242. DOI: 10.31857/S0026898421020063. (In Russian).
16. Yuan SS, Hou MF, Hsieh YC, Huang CY, Lee YC, Chen YJ, et al. Role of *MRE11* in cell proliferation, tumor invasion, and DNA repair in breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2012;104(19): 1485–1502. DOI: 10.1093/jnci/djs355.
17. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Open Medicine Journal*. 2009;3(2): 123–130. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2009.06.005.
18. Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. Cochrane Bias Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *British Medical Journal*. 2011;18(343): 7829–d5928. DOI: 10.1136/bmj.d5928.
19. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *British Medical Journal*. 1997;315: 629–634. DOI: 10.1136/bmj.315.7109.629.
20. Stuck AE, Rubenstein LZ, Wieland D. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. Asymmetry detected in funnel plot was probably due to true heterogeneity. *British Medical Journal*. 1998;316: 469. DOI: 10.1136/bmj.316.7129.469.
21. Klaunig JE, Kamendulis LM, Hoocevar BA. Oxidative stress and oxidative damage in carcinogenesis. *Toxicologic Pathology*. 2010;38(1): 96–109. DOI: 10.1177/0192623309356453.
22. Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2003;17(10): 1195–1214. DOI: 10.1096/fj.02-0752rev.
23. Akbari MR, Malekzadeh R, Shakeri R, Nasrollahzadeh D, Fournani M, Sun Y, et al. Candidate gene association study of esophageal squamous cell carcinoma in a high-risk region in Iran. *Cancer Research*. 2009;69(20): 7994–8000. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-1149.
24. Arizono K, Osada Y, Kuroda Y. DNA repair gene *hOGG1* codon 326 and *XRCC1* codon 399 polymorphisms and bladder cancer risk in a Japanese population. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2008;38(3): 186–191. DOI: 10.1093/jjco/hym176.
25. Ahmed T, Nawaz S, Noreen R, Bangash KS, Rauf A, Younis M, et al. A 3' untranslated region polymorphism rs2304277 in the DNA repair pathway gene *OGG1* is a novel risk modulator for urothelial bladder carcinoma. *Annals of Human Genetics*. 2018;82(2): 74–87. DOI: 10.1111/ahg.12225.
26. Canbay E, Cakmakoglu B, Zeybek U, Sozen S, Cicina C, Gulluoglu M, et al. Association of *APE1* and *hOGG1* polymorphisms with colorectal cancer risk in a Turkish population. *Current Medical Research and Opinion*. 2011;27(7): 1295–1302. DOI: 10.1185/03007995.2011.573544.
27. Chang JS, Wrensch MR, Hansen HM, Sison JD, Aldrich MC, Quesenberry CP Jr, et al. Base excision repair genes and risk of lung cancer among San Francisco Bay Area Latinos and African-Americans. *Carcinogenesis*. 2009;30(1): 78–87. DOI: 10.1093/carcin/bgn261.
28. Chang WS, Shen TC, Liao M, Tsai YT, Hsia TC, Wu HC, et al. Significant contribution of DNA repair human 8-oxoguanine DNA N-glycosylase 1 genotypes to renal cell carcinoma. *Oncotargets and Therapy*. 2020;13: 1583–1591. DOI: 10.2147/OTT.S231733.

29. Couto PG, Bastos-Rodrigues L, Carneiro JG, Guieiro F, Bicalho MA, Leidenz FB, et al. DNA base-excision repair genes *OGG1* and *NTH1* in Brazilian lung cancer patients. *Molecular Diagnosis and Therapy*. 2015;19(6): 389–395. DOI: 10.1007/s40291-015-0164-1.
30. Floris M, Sanna D, Castiglia P, Putzu C, Sanna V, Pazzola A, et al. *MTHFR*, *XRCC1* and *OGG1* genetic polymorphisms in breast cancer: a case-control study in a population from North Sardinia. *BMC Cancer*. 2020;20(1): 234. DOI: 10.1186/s12885-020-06749-w.
31. Hosseini SM, Mohammadiasl J, Talaiezhadeh A, Alidadi R, Bijanzadeh M. Influence of two DNA repair pathway polymorphisms in colorectal cancer risk in Southwest Iran. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2020;21(7): 1919–1924. DOI: 10.31557/APJCP.2020.21.7.1919.
32. Huang WY, Gao YT, Rashid A, Sakoda LC, Deng J, Shen MC, et al. Selected base excision repair gene polymorphisms and susceptibility to biliary tract cancer and biliary stones: a population-based case-control study in China. *Carcinogenesis*. 2008;29(1): 100–105. DOI: 10.1093/carcin/bgm247.
33. Upadhyay R, Malik MA, Zargar SA, Mittal B. *OGG1* Ser326Cys polymorphism and susceptibility to esophageal cancer in low and high at-risk populations of northern India. *Journal of Gastrointestinal Cancer*. 2010;41(2): 110–115. DOI: 10.1007/s12029-009-9124-5.
34. Jin D, Zhang M, Hua H. Impact of polymorphisms in DNA repair genes *XPD*, *hOGG1* and *XRCC4* on colorectal cancer risk in a Chinese Han Population. *Bioscience Reports*. 2019;39(1): BSR20181074. DOI: 10.1042/BSR20181074.
35. Krupa R, Czarny P, Wigner P, Wozny J, Jablowski M, Kordek R, et al. The relationship between single-nucleotide polymorphisms, the expression of DNA damage response genes, and hepatocellular carcinoma in a Polish population. *DNA and Cell Biology*. 2017;36(8): 693–708. DOI: 10.1089/dna.2017.3664.
36. Kury S, Buecher B, Robiou-du-Pont S, Scoul C, Colman H, Le Neel T, et al. Low-penetrance alleles predisposing to sporadic colorectal cancers: a French case-controlled genetic association study. *BMC Cancer*. 2008;8: 326. DOI: 10.1186/1471-2407-8-326.
37. McWilliams RR, Bamlet WR, Cunningham JM, Goode EL, de Andrade M, Boardman A, et al. Polymorphisms in DNA repair genes, smoking, and pancreatic adenocarcinoma risk. *Cancer Research*. 2008;68(12): 4928–4935. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-5539.
38. Mimouni A, Rouleau E, Saulnier P, Marouani A, Abdelali ML, Filali T, et al. Association of *TERT*, *OGG1*, and *CHRNA5* polymorphisms and the predisposition to lung cancer in Eastern Algeria. *Pulmonary Medicine*. 2020;2020: 7649038. DOI: 10.1155/2020/7649038.
39. Minina VI, Bakanova ML, Soboleva OA, Ryzhkova AV, Titov RA, Savchenko YA, et al. Polymorphisms in DNA repair genes in lung cancer patients living in a coal-mining region. *European Journal of Cancer Prevention*. 2019;28(6): 522–528. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000504.
40. Nakao M, Hosono S, Ito H, Watanabe M, Mizuno N, Sato S, et al. Selected polymorphisms of base excision repair genes and pancreatic cancer risk in Japanese. *Journal of Epidemiology*. 2012;22(6): 477–483. DOI: 10.2188/jea.JE20120010.
41. Okasaka T, Matsuo K, Suzuki T, Ito H, Hosono S, Kawase T, et al. *hOGG1* Ser326Cys polymorphism and risk of lung cancer by histological type. *Journal of Human Genetics*. 2009;54(12): 739–745. DOI: 10.1038/jhg.2009.108.
42. Qian B, Zhang H, Zhang L, Zhou X, Yu H, Chen K. Association of genetic polymorphisms in DNA repair pathway genes with non-small cell lung cancer risk. *Lung Cancer*. 2011;73(2): 138–146. DOI: 10.1016/j.lungcan.2010.11.018.
43. Rajagopal T, Seshachalam A, Rathnam KK, Jothi A, Viswanathan S, Talluri S, et al. DNA repair genes *hOGG1*, *XRCC1* and *ERCC2* polymorphisms and their molecular mapping in breast cancer patients from India. *Molecular Biology Reports*. 2020;47(7): 5081–5090. DOI: 10.1007/s11033-020-05577-2.
44. Ravegnini G, Nannini M, Simeon V, Musti M, Sammarini G, Saponara M, et al. Polymorphisms in DNA repair genes in gastrointestinal stromal tumours: susceptibility and correlation with tumour characteristics and clinical outcome. *Tumor Biology*. 2016;37(10): 13413–13423. DOI: 10.1007/s13277-016-5276-7.
45. Romanowicz H, Pyziak L, Jablonski F, Brys M, Forma E, Smolarz B. Analysis of DNA Repair Genes Polymorphisms in Breast Cancer. *Pathology and oncology research*. 2017;23(1): 117–123. DOI: 10.1007/s12253-016-0110-5.
46. Sliwinski T, Krupa R, Wisniewska-Jarosinska M, Pawlowska E, Lech J, Chojnacki J, et al. Common polymorphisms in the *XPD* and *hOGG1* genes are not associated with the risk of colorectal cancer in a Polish population. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*. 2009;218(3): 185–191.
47. Srivastava K, Srivastava A, Mittal B. Polymorphisms in *ERCC2*, *MSH2*, and *OGG1* DNA repair genes and gallbladder cancer risk in a population of Northern India. *Cancer*. 2010;116(13): 3160–3169. DOI: 10.1002/cncr.25063.
48. Sorensen M, Raaschou-Nielsen O, Hansen RD, Tjonneland A, Overvad K, Vogel U. Interactions between the *OGG1* Ser326Cys polymorphism and intake of fruit and vegetables in relation to lung cancer. *Free Radical Research*. 2006;40(8): 885–891. DOI: 10.1080/10715760600733129.
49. Wang T, Wang H, Yang S, Guo H, Zhang B, Guo H, et al. Association of *APEX1* and *OGG1* gene polymorphisms with breast cancer risk among Han women in the Gansu Province of China. *BMC Medical Genetics*. 2018;19(1): 67. DOI: 10.1186/s12881-018-0578-9.
50. Zhang Q, Zheng X, Li X, Sun D, Xue P, Zhang G, et al. The polymorphisms of miRNA-binding site in *MLH3* and *ERCC1* were linked to the risk of colorectal cancer in a case-control study. *Cancer Medicine*. 2018;7(4): 1264–1274. DOI: 10.1002/cam4.1319.
51. Zhang H, Wang L.A, Li Z, Peng Y, Cun YP, Dai N, et al. *APE1* polymorphisms are associated with colorectal cancer susceptibility in Chinese Hans. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(26): 8700–8708. DOI: 10.3748/wjg.v20.i26.8700.
52. Zhao H, Qin C, Yan F, Wu B, Cao Q, Wang M, et al. *hOGG1* Ser326Cys polymorphism and renal cell carcinoma risk in a Chinese population. *DNA and Cell Biology*. 2011;30(5): 317–321. DOI: 10.1089/dna.2010.1135.
53. Zhu Y, Guo L, Wang S, Yu Q, Lu J. Association of smoking and *XPG*, *CYP1A1*, *OGG1*, *ERCC5*, *ERCC1*, *MMP2*, and *MMP9* gene polymorphisms with the early detection and occurrence of laryngeal squamous carcinoma. *International Journal of Cancer*. 2018;9(6): 968–977. DOI: 10.7150/ijca.22841.
54. Jiao X, Huang J, Wu S, Lv M, Hu Y, Jianfu Su, et al. *hOGG1* Ser326Cys polymorphism and susceptibility to gallbladder cancer in a Chinese population. *International Journal of Cancer*. 2007;121(3): 501–505. DOI: 10.1002/ijc.22748.

Received: February 01, 2024

For correspondence: Mariya A. Yanishevskaya – Junior Researcher, Laboratory of Molecular and Cellular Radiobiology, Urals Research Center for Radiation Medicine, Federal Medical Biological Agency (Vorovsky str., 68a, Chelyabinsk, 454076, Russia; E-mail: yanishevskaya@urcrm.ru)

ORCID: 0000-0002-2649-5123

Evgenia A. Blinova – Candidate of Biological Sciences, Head of the Laboratory of Molecular Cellular Radiobiology, Urals Research Center for Radiation Medicine, Federal Medical Biological Agency; Assoc. Prof. of the Department of Radiation Biology of the Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia

ORCID: 0000-0002-2567-7945

Elena A. Shishkina – Doctor of Biological Sciences, Senior Researcher of the Biophysics laboratory, Urals Research Center for Radiation Medicine, Federal Medical Biological Agency, Assoc. Prof. of the Department of Radiation Biology of the Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia

ORCID: 0000-0003-4464-0889

Alexander V. Akleyev – Doctor of Medical Sciences, Professor, Honoured Science Worker of the Russian Federation, Director of the Urals Research Center for Radiation Medicine, Federal Medical Biological Agency; Head of the Department of Radiation Biology of the Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia

ORCID: 0000-0003-2583-5808

For citation: Yanishevskaya M.A., Blinova E.A., Shishkina E.A., Akleyev A.V. Polymorphism of *hOGG1* gene and susceptibility to malignant neoplasms in people affected by long-term low dose rate exposure. *Radiatsionnaya Gygiena = Radiation Hygiene*. 2024. Vol. 17, No. 4. P.55–67. (In Russian). DOI: 10.21514/1998-426X-2024-17-4-55-67